Dott. G. B. FIOCCO

Libero docente nella R. Università di Padova. - Primario di Dermosifilopatia nell'Ospedale Civile SS. Giovanni e Paolo in Venezia

UN CASO

DI

NEVO-SUDURALE IN UN VECCHIO

(" SIRINGOMA ,,)

Estratto dal *Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle*

FASCICOLO III — 1904

MILANO

TIPOGRAFIA DEGLI OPERAI (SOCIETÀ COOP.)

Corso Vittorio Emanuele 12-16

1904

UN CASO DI NEVO-SUDURALE IN UN VECCHIO
(*SIRINGOMA*)

per il **Dott. G. B. Fiocco**

Libero docente nella R. Università di Padova. – Primario di Dermosifilopatia nell'Ospedale Civile SS. Giovanni e Paolo in Venezia.

S. G., d'anni 70. I genitori morirono in tarda età (82-84 anni), nè mai presentarono dermatosi ovvero evidenti deformità cutanee. Ebbe undici fratelli; di questi, otto morirono nella giovinezza (18-19-21 anni), due per forme acute, ed un terzo per tubercolosi polmonale.

Il paziente non ebbe mai a soffrire per malattia di importanza; lo sviluppo si compiè regolarmente.

A 21 anni prese moglie e questa vive tuttora sana. Ebbe undici figli, di questi attualmente rimangono in vita solo due, un maschio ed una femmina, in buona salute; gli altri morirono tutti in tenera età (dopo qualche giorno o nei primi mesi di vita), tranne uno che morì a 3 anni circa, in seguito ad una scottatura.

L'ammalato venne inviato a me da un collega medico, al quale erasi presentato per consiglio, perchè da otto mesi sofferente di disturbi intestinali (atonia gastro-intestinale).

È assai difficile poter rilevare il momento preciso della comparsa dei fenomeni cutanei, perchè questi non avevano causato alcun disturbo al paziente, ed anche per uno stato di amenza senile precoce che turba la coscienza dello S. da qualche tempo.

La moglie riferisce che da circa quattro anni, specialmente verso sera, l'ammalato viene colto da un fugace prurito al tronco ed alle braccia, ed asserisce che appunto al comparire di tali fenomeni avendo osservato la cute del marito, potè notare l'esistenza dei fatti cutanei ora in discussione; anzi afferma che il numero delle lesioni, e la grandezza dei tumoretti va aumentando certamente da quell'epoca, però in modo assai lento.

Individuo di normale sviluppo scheletrico; masse muscolari flaccide; scarso pannicolo adiposo. Non si rilevano alterazioni gravi degli organi interni.

Cute pallida, bianco terrea, sottile, con i segni di una progredita atrofia senile, e numerosi punti di seborrea concreta, sparsi sulla cute della faccia, alla schiena, alle regioni scapolari ed alla sternale. In ogni punto, tranne che ove hanno sede i tumoretti e nei tratti seborroici, la

pelle si presenta sottile al tatto, sollevabile in larghe pieghe e non mostra alcuna lesione di continuo.

Capelli bene conservati, castagno-bruni, brizzolati, barba abbondante, abbondante sviluppo di peli al petto ed agli arti.

Collo-tronco. — Al collo e nel terzo superiore del tronco la cute è discretamente pigmentata e povera di peli, a confronto delle sottostanti regioni. In quelle la cute è tutta cosparsa di piccoli sollevamenti papuloidi, ricoperti da epidermide d'aspetto normale o leggermente più rosei; sopra alcuni di questi si notano dei piccoli punti bianco-giallastri, simili in tutto a dei migli.

Le più piccole di tali efflorescenze sono pianeggianti, le maggiori leggermente ombellicate e per grandezze vanno da una lente ad un pisello nel massimo numero, e sporgono pochissimo sulla superficie cutanea, cosicchè il miglior apprezzamento lo si ha guardando la cute a luce incidente; le neoformazioni maggiori, in numero assai più limitato (circa una sessantina le prime, una dozzina le seconde) raggiungono la grandezza di un centesimo e sporgono sopra la superficie. Tali neoformazioni sono sparse sopra tutte le regioni anzidette, ma si trovano più raggruppate verso il manubrio dello sterno al giugulo, alla regione mediana del collo fino al laringe: sono invece assai scarse al collo ed al tronco posteriormente. In quest'ultima regione, oltre alla seborrea concreta, si nota un piccolo fibroma pendulo.

Alla palpazione, per strisciamento, tutte queste neoformazioni sono facilmente percepibili per la loro durezza, e questa è specialmente manifesta sollevando il tumoretto, il quale viene in tal modo apprezzato come un piccolo nodo piatto, duro, limitato, che fa pensare ad un corpo straniero (ad una pasticca) impiantato negli strati superficiali del derma. L'epidermide in alcuni punti fa quasi corpo col tumoretto (ove esistono delle piccole cisti miliformi) ma per lo più si lascia leggermente smuovere dalla superficie di questi. Non si rileva alcuna relazione fra tumori ed apparecchio pilo-sebaceo: non si osserva in alcun punto reazione infiammatoria.

Alla diascopia appaiono come dischetti giallo-rosei circondati da un anello di cute ischemica. Nel centro del tumore si vede qualche punto giallastro.

Braccia. — Parecchi nodetti di media grandezza si trovano sparsi nel terzo superiore al lato esterno; in basso invece mancano e la cute è cosparsa di lentigini. Pochi noduli come un grano di mais stanno ai cubiti; niente esiste alla superficie interna.

Avambraccia. — Alcuni noduli si trovano sulla superficie interna; alla esterna si notano circa una ventina di aree limitate, rotondeggianti, pigmentate bruno-gialle, non sporgenti sopra la superficie cutanea e sotto di queste si palpa il solito nodetto a pastiglia, duro, indolente.

Mani e piedi. — Non esiste alcuna rilevabile alterazione sopra la cute di queste regioni.

Ventre. — Qui pure nulla si osserva.

Coscie. — Tre noduli si osservano a sinistra al terzo inferiore esterno. Nulla invece di tutto ciò a destra; in questa regione esiste invece un grosso fibroma pendulo.

Capo. — Nulla esiste.

Quattro noduli in diverso periodo di sviluppo vengono escisi per l'esame microscopico.

Da un anno e mezzo, da che vidi il paziente per la prima volta, ad oggi, non notai alcuna variazione dal tipo primo, nè sopra i punti seborroici nè sui tumoretti.

*
* *

Questa affezione eminentemente benigna, non dolorosa, nè pruriginosa era tale che non aveva quasi affatto richiamata sopra di sè l'attenzione del paziente; da ultimo, quando il numero dei tumoretti era assai grande, tanto il paziente, che i famigliari li avevano osservati, ma essendosi convinti delle innocuità loro, non erano spontaneamente ricorsi al medico, ed al dermatologo l'ammalato era stato inviato dal medico, il quale nell'esame somatico, avendo veduto queste escrescenze patologiche, aveva desiderato d'essere rischiarato intorno all'eziologia della forma stessa.

Oltre all'indolenza ed alla benignità dei tumori cutanei, si impone alla considerazione nostra la lentezza del loro sviluppo, che fu di non meno di quattro anni, ma che deve essere assai maggiore, poichè la moglie osservò che allorquando li vide per la prima volta erano già in numero piuttosto considerevole. La sede di questi tumori è pure speciale, poichè sono risparmiate le estremità e colpiti specialmente il petto ed il collo (tumoretti a corazza); e si nota inoltre l'assoluta mancanza di unione fra questi tumori e tutte le appendici cutanee.

La forma di questi ricorda un unico tipo: si tratta cioè di noduli piatti, leggermente depressi al centro, con grande prevalenza dei diametri trasversi sopra gli antero posteriori, cosicchè nella forma ricordano sempre delle pasticche di clorato di potassa, le quali abbiano sede negli strati superficiali del derma. Ma l'idea di queste pasticche è accresciuta dalla durezza, poichè sono così duri e compatti da ricordare dei pezzi di pietra, e questi, nel mentre mostrano una certa connessione coll'epidermide, inquantochè questa, senza formare un tutto col tumore, pure scorre assai difficilmente al disopra degli stessi onde non può essere liberamente staccata, sono invece perfettamente liberi negli strati profondi del derma.

Non si poteva pensare quindi ad una derivazione diretta dall'epidermide (perchè malgrado la loro vicinanza pure si mantenevano staccate) nè a derivazione cutanea la quale potesse avere carattere maligno o benigno, nè pensare a tumori a rapido sviluppo, nè a speciali tumoretti a carattere degenerativo (xantomi) legati a speciali discrasie, perchè le

orine del paziente non contenevano glucosio nè albumina, ma solo una piccola quantità di indacano.

I tumori avevano la loro sede negli strati superficiali del derma, l'origine si doveva ricercare quindi o nei connettivi stessi, o negli endoteli vasali o negli organi epiteliali, i quali hanno loro sede in queste regioni.

Le varietà di tumori benigni i quali possono avere origine entro a questi strati sono assai nòte, e mi basta rimandare il lettore all'articolo *Benign epithelial tumours of the Skin* del dott. B. H. Buxton, dal quale risulta che nel connettivo superficiale si possono avere tumori benigni derivanti dalle ghiandole sebacee (steatoadenomi) o dagli endoteli vasali e linfatici (endoteliomi che l'A. riguarda come derivati epiteliali veri) ovvero dalle ghiandole sudorali nel loro tratto canalicolare retto (siringoadenomi) o nella porzione gomitolare (spiradenomi).

La sede, la durezza e la forma, la mancanza di ogni connessione coi peli, la lentezza di sviluppo, assieme alla benignità loro, richiamano tosto alla mente il siringoadenoma o siringoma, il quale ha ricevuto molteplici denominazioni a seconda delle diverse interpretazioni date dagli AA. che si interessarono dell'argomento.

Un solo fatto è eccezionale nel caso presente, ed è quello dell'essersi sviluppato in un individuo d'età avanzata, mentre di solito è proprio dell'età giovanile. Ma a questo proposito conviene riflettere, come ho già ricordato, che non possiamo accogliere senza una grande riserva il dato offertoci dal paziente, che lo sviluppo dei tumori fosse avvenuto solo quattro anni prima del momento dal nostro esame. È noto che in quasi tutti i casi registrati nella letteratura la forma venne osservata solo incidentalmente. Aggiungendo poi alla indolenza assoluta del processo la deficienza mentale dell'ammalato, non è inverosimile ammettere che l'inizio sia avvenuto già molti anni prima, nell'età matura, e non sia stato rilevato che allorquando il prurito richiamò sopra la cute l'attenzione dell'ammalato e dei famigliari. Più di quattro anni quindi erano passati dall'inizio, e forse molti più, e ciò sta a dimostrare ancora una volta quale sia la lentezza dello sviluppo e la benignità del processo.

Clinicamente tale forma è già così perfettamente stabilita che la diagnosi di siringoma non ha bisogno da questo punto di vista di speciali confronti: la neoformazione benigna nota sotto il titolo di spiradenoma, oltre ad avere sede più profonda, è anche unica ed a tipo di tumore sporgente assai sopra la cute e non può essere confusa col caso speciale. Gli steatoadenomi non colpiscono mai il tronco ma bensì la faccia (Darier).

*
* *

Mentre l'accordo più completo regna per ciò che riguarda il tipo clinico del siringoma, le interpretazioni più varie si trovano invece registrate per ciò che tocca l'anatomia patologica e l'eziologia di questa forma.

Lo studio delle neoformazioni benigne e maligne, le quali prendono loro origine dalle ghiandole cutanee, ha assunto oggi uno speciale interesse, non solo dal punto di vista dell'anatomia patologica, ma anche per ciò che si riferisce alla interpretazione dell'origine dei tumori epiteliali cutanei in genere.

Secondo le ricerche di Kantack, Boyer, Eve e Payne dalle ghiandole sebacee deriverebbero direttamente alcune varietà di epiteliomi cutanei (ulcus rodens), mentre invece il Thier crede che la stessa forma tragga origine dalle sudorali. L'importanza delle lesioni che si possono osservare nelle ghiandole cutanee, nei casi di tumori maligni epiteliali della pelle benchè non abbia avuto fino ad oggi uno svolgimento così completo quale l'importanza dell'argomento richiede (da quanto ho potuto sorprendere in alcuni miei preparati di ulcus rodens ed in altri di epiteliomi cutanei di diverso tipo studiati dal dott. G. Migliorini), pure ha fornito occasione ad alcuni lavori, ad es., a quello dell'Audry, nelle sue ricerche intorno alla seborrea senile, e dell'Hartzell nello studio intorno alle affezioni precancerigne della pelle. Quest'ultimo insiste specialmente sopra le alterazioni delle ghiandole sudorali a tipo cheratosico e sopra i disturbi funzionali di questi organi, disturbi i quali precedono la comparsa delle forme maligne.

In tutti questi casi lo studio delle ghiandole cutanee ha importanza indiretta in quanto concerne dei fatti neoformativi, i quali si svolgono nell'epidermide, ed intorno a questi, come ho già ricordato, lo studio non è sufficientemente maturo, ma forse non sono neanche complete le nostre conoscenze per ciò che riguarda le neoformazioni primitive delle ghiandole stesse.

Certamente considerando queste appendici cutanee da un punto di vista generale, per ciò che riguarda la loro sede nel connettivo profondo che le avvolge da ogni lato; il loro sviluppo embriologicamente tardivo ed il lungo cammino che i bottoni cellulari epiteliali devono percorrere per portarsi dagli strati superficiali dell'epidermide a quelli profondi del derma, appare che queste ghiandole possono andar soggette a delle grandi variazioni nella loro costituzione primitiva, a molteplici arresti di sviluppo e deviazioni dal tipo normale, fatti tutti

i quali devono creare il substrato anatomico ad ulteriori alterazioni nello sviluppo, cioè a dei veri tumori e teratomi.

Nelle ghiandole sudorali, ricordo si possono avere delle vere iperplasie ed ipertrofie funzionali, dei tumori benigni come pure delle neoformazioni maligne.

Le diverse distinzioni si possono raccogliere nel seguente schema:

1° Ipertrofie ed iperplasie semplici funzionali od irritative (micosi, fungoide, lupus, tumori maligni epiteliali) in cui l'alterazione colpisce quasi esclusivamente il tratto gomitolare.

2° Tumori benigni:

a) del dotto escretore delle ghiandole sudorali. (Siringoma o siringadenoma);

b) del tratto gomitolare o funzionale delle ghiandole sudorali. (Spirademona).

3° Tumori maligni:

a) Degenerazioni maligne dell'epitelio ghiandolare secondarie a tumori che invadono l'epidermide e si spingono nel derma; o primitive, in quanto che servono di substrato od accompagnano le neoformazioni epiteliali maligne che hanno loro massimo sviluppo nell'epidermide;

b) Tumori maligni propriamente detti delle ghiandole sudorali, con proliferazione dell'epitelio dei dotti e dei glomeruli sudorali a carattere invadente (adeno-carcinomi delle ghiandole sudorali).

*
* *

Non solo l'interpretazione clinica, ma anche il giudizio istologico di queste forme non sembra dei più facili come dimostrano le interpretazioni diverse date alle stesse forme, dall'adenoma all'epitelioma, al nevo, al celluloma, al linfagioma, all'endotelioma. Mi basta ricordare che il Quenot avverte che un certo numero di neoformazioni epiteliali della cute possono avere una disposizione la quale simula quella delle ghiandole sudorali, e che un certo numero di cosidetti epiteliomi sudoripari altro non sono che degli epiteliomi delle ghiandole sebacee a tipo tubulare.

A Führer di Jena si deve la prima menzione degli adenomi sudoripari. Questi li riscontrò nel 1849 in alcuni tumoretti del naso, asportati da Langenbeck. — Verneuil nel 1854 descrive tre forme di alterazioni sudorali: una cistica, una totale ed una terza di passaggio all'epitelioma.

Però il primo lavoro sostanziale intorno a questa forma speciale, lo si deve a Jacquet e Darier, i quali nel 1887 descrivono un « Hydra-

dénome éruptif », denominazione più tardi modificata in quella di « Epithéliome adenoides des glandes sudoripares » o semplicemente « Adénome sudoripare ».

Tutto ciò che riguarda l'aspetto clinico della forma, venne riconfermato punto per punto in quasi tutti i lavori i quali videro la luce dopo la prima descrizione dei due AA. francesi, e sopra questi caratteri sarebbe ozioso ritornare ora.

Istologicamente si tratta di una piccola neoformazione epiteliale, la quale ha sua sede nel corion ed è data da piccoli nidi epiteliali e da cordoni cellulari, i quali si intrecciano diversamente fra di loro. Questi cordoni in generale sono pieni e non presentano alcuna membrana limitante. Ove non sono pieni, formano delle piccole cisti ovalari, le quali possono contenere dei corpi diversi, cioè o dei blocchi di materiale coloideo, ovvero delle conglomerazioni di cellule corneificate piatte, senza nucleo visibile. Il tipo dei cordoni ricorda, secondo alcuni, i gettoni embrionali delle ghiandole sudorali, senza cavità centrali a due o quattro serie di elementi. Queste neoformazioni epiteliali sarebbero accompagnate da degenerazioni connettivali in alcuni casi.

Le questioni che ancor oggi si dibattono sono multiple e risguardano:

a) l'origine ed il tipo delle cellule del tumore e le loro relazioni colle ghiandule sudorali;

b) i caratteri delle degenerazioni endo cistiche;

c) le degenerazioni del connettivo interglandolare.

Jacquet e Darier nel caso descritto come « Hydradénom éruptif » hanno trovato che le cellule del tumore hanno carattere perfettamente epiteliale, poligonale, simile affatto all'epitelio tubolato e che stanno disposte a guisa di un rivestimento. Quanto alla loro origine, trovarono che queste non hanno alcuna relazione cogli epiteli di rivestimento nè con quelli pilo sebacei, mentre trovarono che in un caso queste si staccavano dall'imboccatura di una ghiandola sudorale.

In un secondo caso che descrisse il Darier, non si mostrò però così apertamente convinto sostenitore dell'idea di un adenoma sudoriparo, pare anzi propenda per ammettere il tipo epiteliomatoso, e ritenere tali forme quale uno eterotopia di cellule embrionali epiteliali.

Più recentemente lo stesso Darier descrive questa forma conservando il titolo di « Idrosadenoma eruttivo », ma ammette le idee di Török ed Unna intorno alla sua origine, ammette cioè che si tratti di germi embrionali di ghiandole sudorali, poichè trova che « questa opinione, quantunque ipotetica del tutto, sembra attualmente la più ammissibile ».

Philippson riconosce pure l'origine da germi eterotopici, ma vuole inoltre che tale forma sia intimamente legata a degenerazioni speciali dei connettivi, di tale natura che, secondo l'A., fanno ravvicinare il siringoma al milio colloide.

Secondo Török, il tumore trae sua origine dai bottoni embrionali delle ghiandole sudorali: in altre parole la forma deriverebbe da alterazioni (arresti e disorientazione) delle ghiandole sudorali.

Unna, ammettendo pure le idee di Török, crede debba esistere relazione fra elementi del tumore e ghiandole, e distingue due tumori adenomatosi che si sviluppano a spese di questi organi. Una forma in derivazione del dotto escretore (siringadenoma) ed una del gomitolo sudorale (spiradenoma).

V. Petersen in un caso non arrivò a dimostrare relazioni fra neoformazione e ghiandole sudorali; però in un lavoro posteriore afferma di essere riuscito a vedere tale connessione.

Buxton, sommariamente, ne descrive un caso (del dott. O. Schultze) nel quale erano visibili delle glandole sudorali atrofiche in relazione col corpo del tumore.

Il massimo numero di questi AA., come ho già brevemente ricordato, parla non solo di natura epiteliale del tumore, ma pur anche della sua derivazione dalle ghiandole sudorali. A questi AA. debbo ora contrapporre le idee di altri, per i quali tale forma non si dovrebbe ritenere che quale un derivato dall'epidermide propriamente detta ma non dalle sue appendici. Questi pensano quindi ad un epitelioma vero, ma, dato il suo carattere eminentemente benigno, crearono la denominazione « epitelioma cistico benigno ». In questo termine appare evidente una contradizione, perchè l'idea dell'epitelioma risveglia in noi quella della malignità e progressività del tumore, e solo noi sappiamo distinguere una maggiore o minore malignità, giammai una benignità.

La natura epiteliematosa di questi tumori è stata specialmente sostenuta da Brook, e lo fu pure in parte, e per un certo tempo, dal Darier. I caratteri speciali istologici del tumore (i clinici corrispondono sempre) sarebbero: Esistenza di masse rotonde ovvero allungate e di isole epiteliali, riunite fra di loro e qui e colà interrotte in modo assai complicato. Nel mezzo a queste masse epiteliali si troverebbero delle piccole cisti, contenenti una sostanza a tipo colloideo, la quale deriverebbe dall'epitelio stesso degenerato, così che sarebbe possibile trovare i diversi punti di passaggio fra cellule epiteliali e masse colloidali. Inoltre in alcuni casi sarebbero risultati evidenti alcuni nidi cellulari uguali a quelli delle forme d'epitelioma vero. In alcuni preparati esisterebbe una connessione fra queste gettate epiteliali e le cellule più

profonde della rete malpighiana. Quanto all'origine, il Brooke crede che essi sieno di origine embrionale: in queste forme vi sarebbe la possibilità di trasformazione maligna, ed il White cita appunto un caso di questo genere.

Questi tumori però non sembra formino un tutto con il siringoma cioè colle neoformazioni sudorali; entrerebbero invece a formar parte del tipo dell'Akanthoma adenoides cisticum di Unna, del Benign epitheliom di Fordyce, denominazioni queste pure non molto precise, come osserva il Buxton, poichè il termine epitelioma (come ho già ricordato) indica un tumore ad andamento maligno, mentre quelle di acantoma, pure non corrisponde, poichè le cellule del tumore, derivando dallo strato germinativo dell'epidermide, non presentano mai il tipo spinoso. Secondo Fordyce, questo tumore eziologicamente si avvicinerebbe al tipo sudorale, poichè lo strato basale germinativo dell'epidermide embrionale sarebbe destinato in parte a formare delle cellule spinose ed in parte ad originare le appendici ghiandolari, ed egli suppone appunto che tanto l'epitelioma cistico benigno, quanto il tipo tubulare dal quale si origina l'Ulcus rodens, prendano punto di partenza da quest'ultimo strato; in tal senso propose il nome di Adenoma cystagenogenes cysticum (adenoma cistico delle cellule formatrici delle ghiandole).

Secondo le vedute di questo A. l'adenoma cystagenogenes cysticum ed il siringoma avrebbero fra di loro un certo legame; il primo infatti si dovrebbe considerare come un errore di sviluppo nei primissimi momenti formativi dell'organo ghiandolare; il secondo invece sarebbe di origine più tardiva, in quanto che colpirebbe un epitelio ghiandolare già in relativo progresso di sviluppo: il primo sarebbe attaccato all'epidermide, il secondo invece staccato.

Alcune forme clinicamente corrispondenti al siringoma vennero descritte come tumori originantisi dagli elementi mesoblastici della cute, ed alcuni di questi casi non è improbabile (Besnier et Doyon, note alla traduz. francese del Kaposi) sieno stati istologicamente male interpretati. Si parlò, e si parla anche recentemente, di tumori endoteliali e Biesiadeski e Kaposi ritennero che punto di origine fossero gli elementi endoteliali dei vasi linfatici cutanei, e denominarono la forma « Lymphangioma tuberosum multiplex »; tale opinione furono pure Lesser e Benecke.

Yarisch invece assegnò quale elemento di origine ad alcune neoformazioni consimili, l'endotelio dei vasi sanguigni, e dimostrazioni simili diede ultimamente pure Wolters.

Il Kromaier invece, in un caso, avrebbe osservato che un processo simile si svolgeva dagli elementi fissi del connettivo cutaneo.

La dimostrazione del tipo sudorale — siringo-adenoma, spiradenoma — non può avere sua base che nella dimostrazione di *connessioni* fra gli elementi del tumore e le ghiandole sudorali; la semplice disposizione a cordoni può essere data da diverse forme di carcinomi cutanei e specialmente da alcuni tipi di nevo-carcinoma (Unna Migliorini), così pure la presenza di cisti a contenuto colloide non è elemento sufficiente per definire il tumore come un siringo-adenoma (Unna-Macleod). Inoltre poi, non solo difficoltà alla diagnosi esiste fra siringoma e derivati dagli elementi ectodermici veri (epitelio), ma questa può aversi anche con alcune forme provenienti del mesoderma (ectoderma però secondo altri) quali appunto gli endoteliomi. Però nell'endotelioma in genere le cellule sono più larghe e poligonali e rassomigliano a quelle del sarcoma a larghe cellule rotonde; ma allorquando si tratta di endoteliomi originantisi dalle vie linfatiche, allora questi elementi sono più schiacciati e disposti a cordone, così da ricordare assai il tipo adenomatoso. Il Wolter poi descrisse un ampio endotelioma, nel quale la neoformazione riempiva i vasi sanguigni e formava una densa infiltrazione nel corion, nella quale si notavano qui e colà delle degenerazioni cistiche a contenuto colloide: a questa forma egli diede il nome di Emo-angio-endotelioma, e propose quello di Linfo-angio-endotelioma, per i tumori originantisi dalle vie linfatiche.

La diretta connessione fra ghiandole sudorali e tumori non fu riscontrata in alcuni casi, ed appunto per questo fatto il Quinquaud, in un caso in cui trovò normali tanto i follicoli dei peli, quanto le ghiandole sudorali, senza alcuna connessione, ammise che il tumore si fosse sviluppato da cellule epiteliali embrionali disorientatesi nella loro primitiva disposizione, e parlò quindi non di siringoma, ma di *Celluloma epiteliale eruttivo.*

Fra coloro che maggiormente insistettero sopra le connessioni sudorali e del tumore, ricorderò specialmente il Blasko, Neumann e Winkler.

Dall'esame dei caratteri istologici complessivi, quali ci vengono offerti dai diversi AA., risulta evidente che i cordoni epiteliali del tumore offrono molti caratteri, i quali non corrispondono nè a quelli degli epiteli sudorali, nè a quelli di un adenoma puro.

Prima di tutto la mancanza del lume nei cordoni, all'infuori dei punti ove esistono cisti a contenuto epidermico corneo, o con trasformazioni colloidi delle cellule epiteliali stesse; in secondo luogo la mancanza di ogni membrana limitante, la quale esiste invece sempre nelle ghiandole sudorali, e così l'aspetto dei cordoni non è dissimile da quello di molte altre forme di epiteliomi tubulari; da ultimo l'esistenza,

in molti casi, di ghiandole sudorali normali per forma e numero, nel campo ove esisteva il tumore. Solo in alcuni casi (Philippson) venne riscontrata una graduale trasformazione dell'epitelio ghiandolare in quello del tumore.

Un'altra ipotesi assai importante, che potrebbe dar ragione di molteplici fatti (sede, moltiplicità dei focolai, benignità, eruttività) resta a discutersi, e questa ipotesi ha tanto maggior valore oggi in cui studi molteplici hanno dimostrata (Unna, Jadassohn, Blasko, Hodara, Migliorini, Kromayer, Darier, Audry) l'importanza loro nell'eziologia di svariate forme di tumori benigni e maligni dell'epidermide: questa è la ipotesi nevica. Su questo argomento però la letteratura è piuttosto scarsa e si può dir proprio degli ultimi giorni. Il Darier si ferma con speciale predilezione sopra questa ipotesi e scrive: « Alcune volte gli adenomi devono essere avvicinati ai nevi » e fra le diverse forme ricorda appunto il cistadenoma. In altro luogo, parlando delle forme che ci interessa, scrive: « Il punto di partenza della proliferazione epiteliale non è ancora perfettamente noto. Lo studio del mio primo caso mi aveva suggerito l'idea che le ghiandole sudorali fossero in causa: la forma ed il calibro dei tubi, ed anche la presenza di blocchi colloidei, mi aveva condotto all'ipotesi di un epitelioma adenoide cistico d'origine sudoripara. Jacquet in appresso ammise quali punti d'origine dei resti epiteliali erratici, rimontanti al periodo embrionale e paragonabili ai residui degli epiteli paradentari che Malassez scoprì nel cordone gengivale. Unna e Török invocarono invece i gettoni anomali dei germi embrionali delle ghiandole sudorali.

« Questa opinione, per quanto ipotetica, mi sembra oggi la più attendibile. Perciò gli idroadenomi devono essere avvicinati ai *nevi*, vale a dire a dei tumori sia congeniti, sia presentantisi nel decorso dello sviluppo dell'individuo, ma che dipendono sempre da malformazioni locali che, nel caso attuale, toccherebbero appunto il tessuto epiteliale ghiandolare.

« La loro evoluzione sta in rapporto con questo modo di vedere e la loro etiologia è così oscura come quella dei nevi in genere. Sotto questo riguardo vi è da stabilire una stretto rapporto fra idroadenoma ed adenoma sebaceo, in quanto che si può pensare che la deformazione ora cada sopra uno, ora sopra l'altro degli elementi e non è impossibile che un giorno si trovino dei casi misti. »

Questa ipotesi nevica del siringoma è stata pure di recente sostenuta dal Max Winkler in un suo lavoro eseguito nella clinica di Jadassohn. In questo scritto l'A. dice che in un caso riuscì possibile dimostrare chiaramente la connessione fra le cisti ed i dotti sudorali.

L'A. considera come nevo anche l'adenoma multiplo sebaceo di Darier e distingue quattro varietà:

1° *Tipo Caspary* — Tumori connessi con ghiandole sebacee a tipo normale o quasi.

2° *Tipo Pringle* — Tumori derivanti dalle ghiandole sebacee con compartecipazione di elementi angiomatosi o fibromatosi.

3° *Tipo Darier* — Tumori con elementi angiomatosi e fibromatosi senza aumento delle ghiandole sebacee.

4° *Tipo Pery* (dubbioso) — Nevi delle ghiandole sudorali.

Quale forma di passaggio al tipo nevico venne descritto un caso da V. Petersen, di un tumore multiplo delle ghiandole sudorali, aventi l'aspetto di Naevus verrucosus unius lateris, nel quale il microscopio dimostrò che la neoformazione originava dalle ghiandole sudorali, e presentava precisamente il tipo di canalicoli sudorali, con tutte le caratteristiche delle cellule, della disposizione degli elementi, della membrana e cuticola. Però in questo caso il tipo clinico del tumore si staccava da quello del siringoma; corrispondeva piuttosto a quello del nevo lineare.

Per ciò che riguarda i connettivi, ricorderò che in molti casi si osservarono degenerazioni dei collageni, e talora pure dell'elastico (collacina, elacina, elastoressi); Philippsohn descrisse anche una degenerazione colloidea, la quale però non può ritenersi che come una coincidenza fortuita nel caso speciale.

*
* *

Lo studio anatomo patologico del tumore, io l'ho potuto eseguire sopra degli elementi in diverso stadio di sviluppo (grandezza da un seme di canape ad un centesimo) tolti per biopsia (col consenso dell'ammalato e dei parenti), fissati in alcool, rinchiusi in parafina e sezionati in serie, orizzontalmente e verticalmente, per distinguere i rapporti e le diverse forme degli elementi.

I metodi di colorazione furono molteplici, da quelli semplici all'ematossilina Bizzozero e Carmino, a quelli di Unna e Kromayer per la fibrillazione del protoplasma. Mi ha servito specialmente il metodo di Papennheim, modificato da Unna, alla pironina e verde di metile per differenziare il protoplasma pironinofilo degli epiteli e per rilevare i caratteri speciali vescicolosi dei nuclei e mettere in evidenza le Mastzellen e le Plasmazellen; per i connettivi usai i metodi di Weighert ed Unna per l'elastico ed i metodi differenziali di quest'ultimo A. per definire le diverse degenerazioni di questi, nonchè il metodo di Antonina Marullo

per i collageni. Ho cercato quindi con tutti i mezzi della moderna tecnica istologia di definire i caratteri del tumore ed i diversi tipi.

Dall'esame dei diversi preparati, mi pare di poter distinguere tre tipi fondamentali.

1° Tipo iniziale, con piccole alterazioni epidermiche e delle ghiandole sudorali ed iniziali tubuli del tumore negli strati reticolari.

2° Tipo sviluppato, con alterazioni epidermiche, ghiandolari sebacee e sudorali e sviluppo di cordoni epiteliali e cisti colloidali.

3° Tipo a sviluppo massimo con le alterazioni sopra indicate dell'epidermide, mancanza di ghiandole sudorali, e grandi cisti che contengono o delle squame cornee o dei blocchi di materiale colloidale; disposizione e tipo cellulare nevico.

Questi tre tipi non sono che il derivato l'uno dall'altro, col progredire del processo: la descrizione quindi mi sembra sia conveniente farla seguendo le alterazioni nei diversi strati.

Epidermide. — Nei punti periferici al tumore l'epidermide si mostra assottigliata con facile distacco di squamule cornee; normale nei suoi componenti, è però assai scarsamente provvista di digitazioni papillari, ed invece delle normali insenature si vedono delle piccole ondulazioni poco pronunciate. Gli strati basali presentano assai scarse figure cariocinetiche; fra questi si vedono in alcuni punti delle cellule pigmentifere, cosa assai facile a riscontrarsi nella cute dei vecchi. La fibrillazione appare normale, solo si notano scarsissime le spirali di Herxheimer, normale pure è la cheratina ed il processo di corneificazione negli strati superficiali. Lo spessore dello strato epidermico va da quattro ad otto elementi: si ha insomma il quadro di una semplice atrofia senile dell'epidermide.

Mano a mano che si procede verso la regione colpita dal tumore si nota che le papille dell'epidermide si fanno più numerose ed evidenti senza però raggiungere un tipo normale. Le digitazioni epidermiche sono irregolarmente larghe e pianeggianti, ovvero sottili ed allungate. Accanto a questi punti di leggera acantosi si trovano altri di rimarchevole atrofia epidermica. In alcuni tratti le cellule basali spiccano dalle circostanti per un numero maggiore di nuclei diversamente stipati fra di loro e specialmente per una grande abbondanza di granuli pigmentici di colore caffè oscuro e di origine non ematica (non danno la reazione del ferro); i granuli di raro si trovano negli spazi intercellulari, per lo più stanno entro al protoplasma degli elementi e si accumulano variamente, ma con predilezione nell'endoplasma. Queste cellule presentano un grande nucleo ovoide vescicoloso con uno o

due (per lo più due) nucleoli tinti in rosso della pironina, le ciglia sono atrofiche o mancanti e non si distingue che qualche frammento di fibrillazione (metodo Unna per la fibrillazione del protoplasma). Il protoplasma è scarso e poco provvisto di granuli pironinofoli fatto confronto col protoplasma normale. In alcuni punti la pironina è assorbita dai granuli pigmentali, i quali assumono una tinta color mattone. In altre si osserva un abbondantissimo endoplasma vescicoloso e scarsissimo mantello di esoplasma. Queste trasformazioni nei punti maggiormente colpiti, ricordano dei piccoli nidi nevici, ma non sono come questi circondati da uno spazio incoloro, che segna il primo stadio di differenziamento dell'epitelio normale in nevo. Queste lesioni accompagnano i primissimi stadi di sviluppo del tumore.

Nei preparati del secondo tipo l'atrofia epidermica è più manifesta, da tre a cinque strati di cellule epiteliali formano tutto lo spessore epiteliale. Le papille sono pure atrofiche. Le solite digitazioni da acantosi ricompaiono nei punti ove ha sede il tumore, ed in questo caso le irregolarità del tessuto sono ancora più marcate e più abbondante la formazione del pigmento in alcuni nuclei cellulari basali, i quali si trovano sparsi specialmente nei punti più bassi dei cordoni epidermici. Il nucleo in questi nidi è assai grande, vescicoloso, con paranuclei ed è circondato da endoplasma talora vescicoloso e minimo esoplasma, tal altra da piccolo endoplasma e pure scarso esoplasma. Nel primo specialmente sta il pigmento abbondante: il quadro rassomiglia in parte a quello del primo tipo, solo le alterazioni epidermiche sono più progredite.

Il terzo tipo corrisponde nei punti periferici a quanto osservai negli altri tumori, ma ove esso si stacca, o meglio si specifica maggiormente si è nei punti che corrispondono alla sede del tumore. Dall'epidermide atrofica si stacca un certo numero (una diecina) di cordoni epiteliali che si approfondano assai nel derma, il quale nei punti corrispondenti si mostra pure assai alterato. Questi cordoni ricordano assai le gittate neviche per le irregolarità loro, per la lunghezza e per il fatto che profondamente si ingrossano a formare dei nidi cellulari. Essi spiccano tosto nei preparati per una pigmentazione assai marcata. Il nucleo grande assai, ovalare, vescicoloso, con paranuclei pironinofili, forma quasi la totalità della cellula, e, malgrado sia ricorso alla decolorazione del pigmento con $H_2 O_2$ non sono arrivati a mettere in evidenza che scarsissimo protoplasma; la fibrillazione e le ciglia mancano in questi punti, ed il pigmento occupa tutto lo scarso protoplasma, ed è rappresentato da granuli irregolari melanici, per lo più brunastri, che non danno la reazione del ferro, mentre altri sono rosso mattone per aver assorbita della pironina.

Osservando i singoli elementi trovo che questi si staccano dal tipo normale epidermico per il nucleo vescicoloso, per la mancanza di ciglia e fibrillazione, per lo scarso protoplasma e la presenza di abbondante quantità di granuli di pigmento. Il carattere loro si avvicina invece a quello delle cellule neviche od ai cromatoforomi di Ribbert.

Un altro fenomeno importante mi pare di poter rilegare in appoggio all'idea nevica, e si è che in questo epitelio si osservano gli stessi fatti che sono propri dei nevi leggermente pigmentati, come dimostrò Unna, che cioè la proliferazione del corpo mucoso di Malpighi (in questo caso atrofico tutt'all'ingiro) si trova limitata ai punti ove esiste un aumento di pigmento: si avrebbe cioè in questo tumore fatto ricordato dello stesso A., che l'aumento del pigmento sembra portare una influenza metaplasica speciale che rammollisce le cellule e le fa perdere i loro rivestimenti speciali e la fibrillazione.

Le ora descritte alterazioni dell'epidermide, non mi pare che corrispondano a quelle riscontrate da altri AA., in questo tumore; i quali null'altro videro all'infuori di una leggera atrofia, ovvero di qualche minima deviazione dal tipo normale.

Appendici cutanee. — Lo studio di queste nei punti ove esiste il tumore e nelle parti periferiche, merita uno speciale esame, per quanto ho già ricordato delle descrizioni istologiche riferite dai diversi AA. che si interessarono dell'argomento e specialmente perchè non può ammettersi l'esistenza di siringomi o siringo-adenomi o spiradenomi, senza che sia possibile dimostrare la loro diretta derivazione dalle ghiandole del sudore e perchè le stesse ghiandole sebacee si è detto possano (Quenot) dar origine ad alcuni tumori i quali possono presentare il tipo sudorale.

Per quanto riguarda le ghiandole sebacee ed i follicoli piliferi ho rilevato che il tumore si trova di solito delimitato da due apparecchi pilo sebacei. Questo aspetto lo si osserva in tutti i casi, ma specialmente nei primi stadi dello sviluppo e ciò perchè negli ultimi periodi gli elementi del tumore essendo assai accresciuti di numero, hanno variamente spostate le ghiandole sebacee schiacciandole e deformandole.

Le ghiandole del sebo sono acinose polilobate, ed in legger grado sembrano ipertrofiche; null'altro presentano di speciale se non la relativa loro superficialità. I peli sono atrofici, lanuginosi, il follicolo è normale; superficialmente si notano delle squamule raccolte attorno al pelo. Fra queste squame, oltre a molti cocchi e bacilli in tutto simili a quelli della seborrea, si trovano numerose spore del tipo di quelle Bizzossero-Malassez.

In nessun punto esiste un rapporto diretto fra questi elementi e

quelli del tumore, per quanto in quelli più avanzati la neoformazione si trovi quasi a ridosso delle ghiandole sebacee. Il numero degli elementi è pressochè normale. Concludo quindi: *a*) coll'affermare che non esiste alcuna relazione diretta od indiretta fra apparecchio pilo sebaceo e tumore; *b*) che la forma, la grandezza, il numero delle ghiandole sebacee e dei follicoli del pelo è leggermente anormale, ma che le alterazioni che si osservano non costituiscono una neoformazione di questi elementi.

Ghiandole sudorali. — Nel primo tipo, perifericamente al tumore, i dotti escretori sono normali nelle tre porzioni: intraepidermica — papillare — dermica — tanto nel calibro, che nella forma, quanto anche nel tipo dei singoli elementi.

La porzione gomitolare è conservata; la disposizione di questi elementi in alcuni punti però si presenta abnorme pel fatto che prevale la posizione verticale sopra la orizzontale. Il complesso della massa glomerulare è più piccola che di norma; gli elementi si presentano però a tipo normale e così pure la membrana limitante e la membrana propria; normale pure la disposizione ed il calibro dei vasi solo le pareti sono alquanto ispessite.

Nei punti corrispondenti al tumore, il numero degli elementi sudorali è assai diminuito e quelli che ancora rimangono hanno aspetto atrofico completamente.

Nel secondo tipo esistono lateralmente al tumore i dotti escretori ed i glomeruli atrofici. Delle speciali alterazioni si notano nei punti marginali al tumore.

Il calibro dei canalicoli glomerulari in questi punti è allargato e contiene dei granuli di sostanze che si tingono intensamente in rosso e pare derivino dal granuloplasma cellulare. Gli elementi epiteliali in alcuni punti sono scarsi ed allungati con nucleo ovoide, protoplasma pallido. La sede del nucleo la si trova nella porzione interna dell'elemento stesso e ricorda in alcuni punti un battacchio di campana; in altri invece entro al protoplasma cellulare si notano dei vacuoli rotondeggianti, i quali ricordano alcune figure del M. Duval di epitelio modificato pel passaggio di elementi migranti. Complessivamente l'impressione che ho ricevuta si è quella di ghiandole con ritenzione del secreto e con cellule in diverso grado di degenerazione.

In alcuni altri tratti invece il nucleo degli elementi è grande assai, vescicoloso, circondato da scarso o scarsissimo protoplasma tinto dalla pironina; il margine di alcune cellule si presenta dentellato ed attorno a questa si notano abbastanza numerose granulazioni pironinofile, che nell'aspetto, ricordano quanto si può vedere in alcuni granulomi in cui avviene il disfacimento del granuloplasma. I nuclei vescicolosi, grandi,

contengono da uno a quattro nucleoli. Se non vi fosse la membrana esterna ben manifesta, questi canalicoli potrebbero essere presi per veri cordoni del tumore, perchè di questi hanno tutti i caratteri di forma, di grandezza e disposizione degli elementi. Ma quello che più interessa si è di constatare che dall'esame delle diverse sezioni risulta che in alcuni punti la membrana limitante si arresta ed allora gli elementi si staccano dalla periferia in uno o due o tre cordoni laterali, i quali presentano tutto il tipo del tumore, e si continuano con questo fino alle cisti cornee ovvero colloidali. I dotti escretori assai scarsi hanno però aspetto normale.

Nel tipo più progredito mancano i dotti escretori normali, ovvero non si arrivano a vedere che dei piccoli tratti di cordoni a cavità centrale a membrana limitante esterna, i quali mentre ricordano il carattere istologico dei dotti escretori, mancano però della continuità del dotto (preparati in serie) dal fondo alla superficie.

In relazione a questi organi risulta quindi la mancanza dell'elemento ghiandolare nei tumori assai sviluppati e la atrofia di questi con speciali degenerazioni nel tratto periferico al tumore stesso.

Tumore. — Per ciò che riguarda la connessione fra il tumore e le ghiandole sudorali, ho già ricordato che il numero degli elementi ghiandolari normali è assai deficiente o del tutto mancante nel tratto di cute colpito dal tumore, e ciò tanto nella porzione glomerulare che in quella escretoria.

Dai numerosi preparati eseguiti risulta che, in due punti nel tipo iniziale, si possono vedere dei diretti rapporti fra dotto escretore e tumore, sotto forma di cordoni a tipo completo del siringoma, che si staccano dalla parete del dotto sudorale nella porzione media del connettivo reticolare. Questi cordoni che si staccano non acquistano subito il tipo degli elementi propri alla neoformazione, ma per un breve tratto si notano degli elementi di passaggio costituiti da cellule quasi cubiche a nucleo non molto grande, protoplasma evidente.

A poco a poco il nucleo aumenta, nello stesso tempo che il protoplasma diminuisce, fino a ridursi ad una esigua listerella perinucleare (endoplasma?). Tutto ciò vale per quanto riguarda la connessione del tumore al dotto escretorio.

Mi preme far rilevare che nei tumori bene sviluppati anche queste connessioni mancano, in quanto che mancano del tutto, per quanto abbia ricercato, i dotti escretori normali e le porzioni glomerulari.

Esistono però (come ho già ricordato) dei tratti a tipo perfetto canalicolare, sia negli elementi che nella membrana, e questi si terminano poi dentro a veri cordoni della neoformazione.

Quanto ad una connessione, fra elemento neoformativo e glomerulo sudorale, ricorderò nuovamente che in molti punti le ghiandole sudorali sono variamente alterate, sia nel calibro loro che negli elementi costitutivi. In alcune porzioni lo strato epiteliale è discontinuo e si compone di elementi che con un esile peduncolo si attaccano alla membrana interna, mentre verso il lume canalicolare si rigonfiano per lasciar posto al nucleo, quindi il protoplasma cellulare si va perdendo ed il nucleo si fa più grosso, vescicoloso, a nuclei assai evidenti.

Arrivati a questo punto in cui l'elemento ha un aspetto assai vicino a quello nevico, gli elementi stessi sembrano assumere una speciale attività neoformativa, cosicchè il loro numero (non si vede però mai una cariocinesi) si aumenta e terminano col zaffare completamente il lume canalicolare allo stesso modo che fanno gli endoteliari nei casi descritti da Wolters per i vasi sanguigni e linfatici.

Questi fatti di differenziamento del nucleo e della protoplasma cellulare e di moltiplicazione atipica ricordano completamente quanto si osserva nei cordoni del tumore e l'unica differenza fra quelli e questi sta nella esistenza ancora della membrana limitante.

In altri punti poi i cordoni epiteliali della neoformazione si spingono così a ridosso di queste ghiandole alterate che riesce assai difficile poter definire se o no avvenga un suo passaggio diretto dal tumore alle ghiandole.

La mancanza di membrana limitante nel siringoma è stata riscontrata da tutti, ed è propria non solo di questa neoformazione, ma pure anche delle forme derivanti dalle ghiandole sebacee a tipo adenomatoso.

È assai difficile precisare se la conservazione della membrana limitante si debba ritenere come essenziale per stabilire il tipo adenomatoso. Secondo Menetrier, allorquando le cellule proliferano libere al difuori dello strato ghiandolare normale, lo stadio adenomatoso è passato e la lesione diviene un epitelioma; lo stesso A.'le ritrovò negli adenomi dello stomaco e la vide mancare in quelli sebacei. Langhans ammette la sua esistenza negli adenomi del seno e del testicolo, mentre Dreyfuss la crede eccezionale e Loubarsch dice che assai spesso è difficilissima a potersi dimostrare.

Una speciale considerazione, per ciò che riguarda la derivazione sudorale del tumore, mi pare meriti anche la sede anatomica. Anche quando la neoformazione è bene sviluppata ho visto che questa non presenta alcuna diretta relazione coll'epidermide: questa ha sua sede nella porzione reticolare superficiale e si spinge mano mano fino nel derma profondo per arrestarsi al limite al quale arriva di solito la ghiandola sudorale. Non posso dire che esista una grande regolarità

nella disposizione, perchè in alcuni casi è maggiormente sviluppato la parte superficiale, in altri la profonda, e perchè in questo caso, come del resto in quasi tutti quelli descritti, gli elementi si dispongono in cordoni pieni con direzione talora verticale, ma molto più spesso orizzontale, e questi hanno andamento più o meno ondulato, e tale che non ricordano affatto il tipo di una vera ghiandola sudorale. La mancanza in questi casi, per tratti abbastanza considerevoli di tessuto, tanto dei dotti retti quanto dei gomitoli sudorali, mentre, per quanto spostate, esistono le ghiandole sebacee, lascia pensare che in alcuni punti solo la porzione retta in altri tutto l'elemento sudorale entri in compartecipazione; questo fatto forse è legato al *periodo* in cui si sviluppano i primi germi della neoformazione. Tale stadio iniziale rimarrebbe quindi in silenzio per lungo tempo, e non sarebbe appariscente perchè l'epitelio colpito non ha sede superficiale e quindi visibile. Raggiunto poi un periodo della vita in cui per speciali circostanze (diminuita attività dei connettivi) la neoproduzione può riprendere la sua marcia, il tumore si svilupperebbe e si renderebbe manifesto.

Tipo del tumore e degli elementi. — La descrizione minuta di queste particolarità anatomo-patologiche porterebbe a ripetere in gran parte ciò che è stato detto da altri.

Ricorderò solo che in questa neoformazione ho trovata riunita (ed è possibile dimostrarne la continuità), due tipi di elementi, uno a cellule cheratificantesi e l'altro a tipo embrionale (accetto questo termine per brevità e perchè esso è stato già consacrato dall'uso).

In molti punti le gettate epiteliali nella loro porzione terminale, si rigonfiano a modo di una clava, e si dispongono a strati concentrici che, visti a piccolo ingrandimento possono ricordare le perle epiteliali degli epiteliomi perlacei. Ad un ingrandimento più forte risulta però che le singole cellule conservano un tipo ben diverso da quello dei nidi cancerigni sopra menzionati.

Nel centro di questi il nucleo assume difficilmente i colori cromatinici, ed a poco a poco si vede comparire all'interno qualche blocco di materiale il quale assume chiaramente i catteri delle sostanze colloidi. Mi pare di poter affermare che il nucleo sia da considerarsi come il punto di prima elezione della degenerazione, poi anche il protoplasma cellulare viene colpito e da ultimo tutta la cellula si cambia in una massa colloide. Attorno a questa gli elementi si appiattiscono alquanto ed assumono il tipo di epitelio di rivestimento, senza presentare mai granuli di cheratina. La degenerazione colloide quindi sarebbe causa della formazione di pseudo cisti, le quali colpiscono quella porzione del tumore nel quale l'elemento conserva un tipo embrionale.

Un altro tipo speciale che potrebbe far credere alla formazione di canalicoli si è una degenerazione complessa di tutta la massa cellulare interna del cordone e della clava, degenerazione la quale si inizia con una evidente cromatolisi nucleare ed è seguita dalla spezzettatura e sfacelo completo dell'elemento epidermoidale. In tal modo risulta una cavità centrale, a contenuto granuloso con granulazioni pironinofile di diverse grandezze e volume della cavità assai diverso, a seconda che una o più cellule furono colpite dalla degenerazione. Anche questo reperto lo si osserva nelle gettate tumoriali a tipo embrionale.

Un terzo tipo ben noto e che si trova ad avere sua sede nelle porzioni più superficiali, cioè nella porzione sub-epidermica del tumore, si è la trasformazione cornea dell'elemento. Nella parte centrale del zaffo epiteliale si vedono comparire negli elementi numerosi granuli di cheratina, la cellula si appiattisce, il nucleo si schiaccia e si riduce ad un bastone, per poi scomparire quando l'elemento si trasforma in una semplice squama cornea. In tal caso l'aggiungersi di una serie di tali elementi disposti concentricamente, termina col formare una vera cisti cornea, con elementi ad evoluzione completa (squame) all'interno, e meno evoluta verso la periferia.

Il numero dei cordoni e delle cisti è assai vario: però grossolanamente si può dire che le cisti prevalgono nella porzione superficiale e nella profonda e che invece i cordoni sono più numerosi nella porzione media.

Tali cordoni sono di grossezza pressochè uniforme; raramente hanno una disposizione verticale, per lo più si presentano orizzontali e per calibro ricordano assai bene le ghiandole sudorali. L'andamento loro è talora retto, per lo più leggermente ondulato e fra di loro si intrecciano variamente a formare un reticolato complesso. Attorno a questi manca ogni membrana limitante, si trovano quindi a contatto diretto coi comuni elementi connettivali, i quali all'infuori di degenerazioni senili, non mostrano che scarsi fatti infiammatori.

Quanto agli elementi epiteliali, i quali costituiscono il tumore, mi pare si possano dividere in tre tipi diversi:

1° Tipo — Cellule di rivestimento delle cisti superficiali a contenuto corneo, più o meno completo, in cui gli elementi assumono l'aspetto di un epitelio piatto, a nucleo piccolo, per lo più oblungo, protoplasma riccamente fornito di granuli di cheratina.

2° Tipo — Epitelio che ricorda in molte particolarità il tipo malpighiano, ma manca completamente di fibrillazione, con grosso nucleo piuttosto chiaro e nucleoli evidenti.

(Questi due tipi formano pressochè la totalità delle cellule della porzione più superficiale della neoformazione).

3° Tipo — Epitelio a tipo nevico con scarsissimo protoplasma per lo più di forma oblunga. Elementi talora stipati enormemente fra di loro, talora meno ed allora con qualche diramazione protoplasmatica stellariforme. Nucleo assai grande, chiaro, che forma in molti campi quasi la totalità dell'elemento.

(Questo tipo forma la quasi totalità dei cordoni profondi).

Quindi due fatti risultano: 1° il tipo epiteliale netto (quasi malpighiano) degli strati superficiali con abbondante protoplasma, prevalente assai sul nucleo, senza fibrillazione protoplasmatica, e presenza in alcuni punti di granuli di cheratina — al quale fa riscontro sugli strati profondi, il tipo embrionale o nevico con scarso protoplasma e grande nucleo chiaro.

2° Il graduale passaggio fra i due tipi cellulari, il secondo dei quali non ricorda che imperfettamente (come del resto fa pure l'epitelio nevico) l'epitelio di rivestimento normale della cute, e potrebbe essere quindi anche interpretato come un tessuto non derivante dall'ectoderma, ma ritenuto d'origine mesodermica (endotelio): solo questa graduale trasformazione ci impedisce di ritenerlo come tale e lo fa considerare come epitelio sdifferenziato.

Quanto poi alla questione del tipo embrionale, io vorrei che in questo caso si lasciasse tale denominazione per sostituirla con quella di « tipo nevico », e ciò perchè in primo luogo questa denominazione, come viene generalmente ammessa, corrisponde perfettamente al concetto che oggi abbiamo di quello che il Cohnheim riteneva come inclusioni embrionali per una tardiva formazione di tumore, ma non già nel senso esclusivo della formazione di tumori maligni, ma di neoformazioni benigne, quali sono appunto i nevi nel massimo numero dei casi. Inoltre, avendo voluto confrontare dei tipi di cellule di ghiandole sudorali in embrioni di diversa età da 3 a 9 mesi, ho dovuto convincermi che questi non corrispondono affatto col tipo del siringoma, specie degli strati profondi; mentre questi corrispondono benissimo al tipo delle cellule neviche dei nevi non pigmentati.

Del resto lo stesso Unna, trattando del siringoma e della teoria di Török, che egli accetta poichè corrisponde alla teoria del Cohnheim, dice: « Io accetto questo modo di vedere del Török specialmente per il fatto che tutto il comportamento clinico di questo tumore ce lo dimostra quale una forma di Nevo ». Jacquet, a questo proposito, scrive: « Un altro fatto che impressiona si è che spesso i tumori qualificati come adenomi, sembrano avere una origine congenita e prendere loro punto di partenza dalle locali malformazioni del tessuto epiteliale e glandulare, con o senza eterotipia di questo tessuto. Onde ne risulta

l'impressione, che il genere adenoma è difficile a delimitarsi da una parte dagli altri tumori epiteliali, mentre dall'altra esistono degli innegabili rapporti di parentela coi nevi. »

Dopo i lavori di Unna, Worch, Menahem Hodara, e quello del Migliorini (per non parlar d'altri), che ci dimostrano quali tipi speciali possano assumere le cellule e quale diversa architettura il tumore nevico, mi pare giustificato dire che il termine adenoma (non corrispondendo il tipo anatomo-patologico di questo tumore a quello dei nevi adenomi) non deve essere usato, ma solo quello di siringoma, ad indicare l'origine sudorale o meglio specificando *nevo sudorifero*.

In tal modo si può comprendere come la trasformazione nevica la quale può colpire l'epitelio di rivestimento e dar luogo ai comuni nevi cutanei, possa colpire altra volta solo l'inizio di gettoni ghiandolo-sudorali e dare l'epitelioma cistico benigno, ovvero la parte più profonda e dare il nevo sudorale.

Alterazioni dei connettivi.

Le alterazioni di questi elementi si possono dividere in alterazioni proprie della senilità ed in alterazioni legate al tumore.

Per non ripetere quanto è comunemente noto intorno alle prime, mi basta ricordare che, per ciò che si riferisce all'epidermide, ho già notata la eccessiva sottigliezza di questa e l'atrofia dello strato mucoso: a questi fatti nel derma si accompagna l'abbondante formazione di elacina, la quale si trova specialmente nei punti circostanti al tumore. Nella porzione papillare in corrispondenza al tumore abbonda pure la degenerazione in collacina e collastina.

In questi stessi strati il tessuto elastico è scomparso, ovvero ridotto a minime fibrille irregolari, ed in alcuni punti spezzettato irregolarmente o ridotto a granuli; profondamente invece le fibre elastiche esistono e si presentano a grossi fasci a larghe spire.

Le principali alterazioni però sono quelle che stanno attorno al tumore e specialmente sono manifeste nei tratti che stanno fra questo e le alterazioni epidermiche a tipo nevico. Il carattere di queste alterazioni è infiammatorio, ed è costituito da un accumolo di elementi leucocitari polimorfi in scarso numero e da un grande numero di elementi a tipo linfocitico disposti a cordoni allineati nel senso verticale e talora incrociantisi, cordoni che ricordano la disposizione del così detto reticolo linfoide del linfoma cutaneo degli AA. francesi e della micosi fungoide da me in altro lavoro descritta. Questi reticoli di ele-

menti linfocitiformi si accompagna, alla presenza di numerose cellule plasmatiche mono bi-tri nucleate disposte alla periferia in modo speciale, cellule le quali presentano qui e colà un discreto grado di disgregazione del protoplasma basofilo, cosicchè si potrebbe ritenere che gli elementi linfocitiformi derivassero da queste stesse cellule plasmatiche.

Però debbo aggiungere che allorquando nella micosi fungoide avvengono i fatti di distruzione del granuloplasma delle cellule plasmatiche, molti dei loro nuclei si alterano e perdono il caratteristico tipo a granuli di cromatina periferica (si notano fatti di cromototessi e di cromatolisi) mentre altri di questi nuclei a tipo plasmatico si mantengono. In questo caso invece è affatto eccezionale di poter rilevare alcuni elementi a tipo linfocitico con nucleo che ricordi quello delle cellule plasmatiche.

Attorno a questi ultimi elementi ricordati ed in qualche punto anche fra di essi, si nota una discreta abbondanza di cellule granulose di colore rosso mattone (Pironina-Mastzellen): e numerosissimi sono gli elementi connettivali i quali hanno assunto il tipo dei fibroblasti, con protoplasma più o meno ricco di granuli basofili.

Questi fatti si possono ravvicinare a quanto si osserva in alcuni casi di neoformazioni epiteliali cutanee — ulcus rodens — in cui si osservano dei fatti reattivi ed infiammatori da parte dei connettivi sottostanti alla neoformazione epiteliale stessa.

Per ciò che si riferisce alle degenerazioni nei connettivi in relazione alla neoformazione epiteliale, nei punti profondi si vede che tanto la degenerazione dei collageni, quanto quella degli elastici è più manifesta attorno ai cordoni.

Vasi sanguigni. — Nel derma profondo sono evidenti delle alterazioni, ma il loro tipo corrisponde a quello che si osserva nella cute senile (Neumann, Schmidt, Unna) e consistono in deformazione del lume vasale e sopra tutto in ispessimento delle tonache esterne, ispessimento dovuto a sovrapposizione di fibroblasti non già a dell'elastico. L'endotelio ispessito è però a tipo normale: non si notano fatti nè di stasi sanguigna, nè diapedesi.

Nei capillari superficiali, in corrispondenza allo strato reticolare superficiale, si osservano nei punti prossimi agli accumuli a tipo linfoide, numerosi leucociti polimorfi. Questi fatti stanno a confermare il carattere infiammatorio oltre che degenerativo del processo.

*
* *

Compiuta questa descrizione clinica ed istologica, mi permetto osservare prima di tutto che anche questo caso dimostra non giustifi-

cato il termine di epitelioma benigno, perchè il concetto dell'epitelioma esclude quello della benignità; si possono avere negli epiteliomi dei gradi nella malignità, ma non mai la benignità.

Resta a considerarsi ora se si debba adottare il nome di siringoma o siringo-adenoma cistico. Se si prendono in esame i caratteri dei cordoni di questo tumore si rileva che questi mancano in gran parte di quelli ritenuti come essenziali per un adenoma. Non esiste una membrana limitante, manca la formazione del canale centrale, e quando questo esiste non corrisponde affatto a quello delle ghiandole sudorali poichè non è che il risultato di speciali degenerazioni degli epiteli centrali (degenerazione colloide — disgregazione cellulare — formazione di cisti a contenuto di squame cornee).

Quanto all'origine della neoformazione è chiaro che essa si collega alle ghiandole sudorali, perchè manca assolutamente ogni relazione fra tumore ed epidermide, ghiandole sebacee o follicoli, mentre, per quanto scarse, sono però evidenti alcuni attacchi ai dotti sudorali ed ai glomeruli stessi, e perchè, ove il tumore è più sviluppato, si trova che mancano o quasi (ed in tal caso sono del tutto atrofici) gli elementi ghiandolari.

Ammessa adunque l'origine sudorale per ciò che si riferisce al carattere dell'epitelio, trovo da osservare:

1° Alterazione delle cellule profonde del corpo mucoso di Malpighi, nell'epidermide, con perdita delle ciglia e della fibrillazione del protoplasma e di ogni loro equivalente (spirali di Herxheimer), aumento in volume del nucleo, il quale assume un aspetto vescicoloso: abbondante deposito di pigmenti: disposizione degli elementi a cordoni approfondantisi nel connettivo dove si dispongono in ammassi irregolari;

2° Carattere polimorfo nelle cellule del tumore: Cellule piatte, cubiche, oblunghe, contenenti granuli cheratinici, nucleo rotondo od ovale in tutti i punti periferici del tumore; Cellule a grosso nucleo vescicoloso con nucleolo e paranucleo, protoplasma scarsissimo, mancanza di ciglia e fibrillazione. Di queste si notano diversi tipi, i quali segnano un passaggio dalle cellule epiteliali a tipo normale ad altre da queste assai diverse e che non possono essere paragonate che a cellule neviche. Queste cellule presentano facilmente degenerazioni del nucleo e del protoplasma per disgregazione degli elementi, ovvero formazione di corpi colloidali. Mancanza di tipi cellulari raffrontabili con cellule epidermiche embrionali dei gettoni sudorali;

3° Sedi multiple del tumore, il quale però, malgrado la lunga sua presenza, mantiene una eminente benignità: accrescimento lentissimo; esclusiva connessione colle ghiandole e coi resti delle ghiandole sudorali.

Tali elementi, mi pare, bastino a far ammettere che la neoformazione sia legata ad alterazioni di sviluppo e di evoluzione delle cellule proprie degli elementi costitutivi delle ghiandole sudorali; ma mi sembra anche che queste alterazioni escano dal campo del tipo delle forme adenomatose per avvicinarsi a quelle dei nevi, ai quali poi possono corrispondere sia pel carattere clinico, sia pel tipo degli elementi, specialmente profondi del tumore, i quali d'altra parte si staccano dai tipi di cellule embrionali.

Lascio perciò la denominazione di siringo-adenoma cistico, per ritenere quello di siringoma e, meglio specificando, adottare quello di nevo-sudorale.

LETTERATURA.

Audry et Dalous, Sur les lésions de la seborrhée et en particulier sur le seborrhée sénile. *Jorn. d. malad. cutan. et syph.*, 1902.

Audry et Novi Yosserand. Tumeurs multiples de la peau. Èpithéliome et idradénome. *Lyon médical*, 1892.

Bernard, Contribution à l'étude du syringocystadénome. *Thèse de Paris*, 1897.

Biesiadecki, Untersuchungen aus den pathol. anat. Institut in Krakaw. *Wien*, 1872.

Bowen, nel « Diseases of the Skin. Twentieth century practice of medicin, Vol. V.

Brooke, Epithelioma adenoides cysticum. *Monatshefte f. prakt. Dermat.*, Bd. XV.

Buxton, Benign epithelial tumours of the Skin. *Journ. of cutan. a. genit. urinary diseases*, Vol. XIX., 1901.

Duval M., Compendio di Istologia. Traduz. dei signori Fusari e Sala, Torino, 1899.

Fordyce, Multiple benigne cystic epitheliome of the Skin. *Jour. of cutan. a. genito-urinary diseases*, 1892.

Fuehrer, *Deutsche Klinik*, 1849.

Hallopeau, Hydradénome compliqué d'épithéliome vulgaire. *Annales de Dermat. et de Syph.*, 1890.

Hartzell, Some Precancerous affection of the Skin, more particulary Precancerous Keratoses. *Jour. of cutan. diseases*, Vol. XXI, 1903.

Herxheimer, Neoplasmen der Haut, Lubarsch, *Ostertag Ergebnisse*, 1896.

Jacquet, Hydradénome. Congresso Internaz. Dermat., 1899.

Jacquet, Hydradénome éruptif. Besnier, Broque, Jacquet, *La Pratique Dermatol.*, Vol. I.

Jacquet et Darier, Hydradénome eruptif. *Annales de Dermat. et de Syph.*, 1887.

Yarisch, Zur Lehre von den Hautgeschwülsten. *Archiv f. Dermat. u. Syph.*, Bd. XXVIII, 1894.

Kaposi, Pathologie et traitement des maladies de la peau, trad. p. Besnier et Doyon. Lymphangioma tuberosum multiplex, 1891.

KROMAYER. Zwei Fälle von Endothelioma colloides. *Virchow's Arch.*, Bd. CXXXIX.

LESSER u. BENECKE, Ein Fälle von Lymphangioma tuberosum multiplex. *Virchow's Archiv*, Bd CXXIII, 1891.

MENETRIER, nel Bouchard, Pathologie générale. Masson.

NEUMANN, Das Syringocistom. *Archiv f. Dermat. u. Syph.*, Bd. LIV, 1901.

PHILIPPSON, Die Bezieungen der Kolloid Milium der Kolloiden Degenerationen der Cutis und des Hydradénom zu einander. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, XI.

QUENOT, Traité de Chirurgie, Duplais et Reclus. Masson.

QUINQUAND, Cellulôme épithéliale éruptif. Congrés. Intern. de Dermat., 1889.

TÖRÖK, Das Syringocystadenom. *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, Bd. VIII.

UNNA P. G., Syringodenom. Histopathologie d. Hautkrankheiten, 1894.

VERNEUIL, Études sur les tumeurs de la peau. *Arch. de méd.*, 1854.

WOLTERS, Hämangioendotheliome tub. multiplex. *Archiv f. Dermatolog. u. Syph.*, Bd. LXII, 1900.